

Síntesis de nuevos híbridos indol-1,2,3-triazol-carbohidrato

Matías Gutiérrez Jessica Alejandra, Corona Sánchez Ricardo, González Garrido Luis Diego,
Lomas Romero Leticia*, Gutiérrez Carrillo Atilano, Lara Corona Víctor Hugo

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma 1ra Secc., 09340 Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

Recibido:

12/marzo/2020

Aceptado:

27/marzo/2020

Palabras clave:

Indol,
1,2,3-triazol,
carbohidrato

Keywords:

Indole,
1,2,3-triazole,
carbohydrate

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de tres nuevos derivados de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos que contienen un fragmento indol y un carbohidrato. Los híbridos indol-1,2,3-triazol-carbohidrato se prepararon mediante una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I) (CuAAC) entre el *N*-propargil indol y tres diferentes glucosil azidas, a saber: 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil azida, 3-desoxi-3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucosil furanosa y su diastereómero la 3-desoxi-3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa. Se encontró que con el sistema CuI/DIPEA/EtOH:H₂O y calentamiento por microondas, los glicoconjugados esperados se obtienen en buenos rendimientos. Estos nuevos compuestos fueron caracterizados adecuadamente por técnicas espectroscópicas convencionales.

ABSTRACT

In this work, the synthesis and characterization of three new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives containing an indole fragment and a carbohydrate moiety is described. The indole-1,2,3-triazole-carbohydrate hybrids were prepared by a copper (I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) between the *N*-propargyl indole and three different glucosyl azides, namely: 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl azide, 3-deoxy-3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucosil furanose and its diastereomer 3-deoxy-3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -alofuranose. It was found that with the CuI/DIPEA/EtOH:H₂O system and microwave heating, the expected glycoconjugates were obtained in good yields. These new compounds were adequately characterized by conventional spectroscopic techniques.

Introducción

La diabetes mellitus, más conocida como diabetes tipo 2, es una enfermedad crónica que se ha convertido en un problema de salud pública que ha afectado a los países occidentales durante los últimos tiempos. En los pacientes con diabetes, la presencia de grandes cantidades de glucosa en sangre es uno de los principales factores para la aparición de complicaciones agudas de la enfermedad (Feinglos y Bethels, 2001).

Dentro de los agentes terapéuticos utilizados para esta enfermedad se encuentran los inhibidores de alfa-glucosidasa: acarbosa, miglitol y vogliobosa (Figura 1). Los 2 primeros se encuentran disponibles en el mercado y son un tipo de medicamentos utilizados para tratar la diabetes tipo 2. Estos fármacos, actúan inhibiendo la absorción de carbohidratos a nivel intestinal después de una comida, disminuyendo la hiperglucemia postprandial (Mateos et al., 2002).

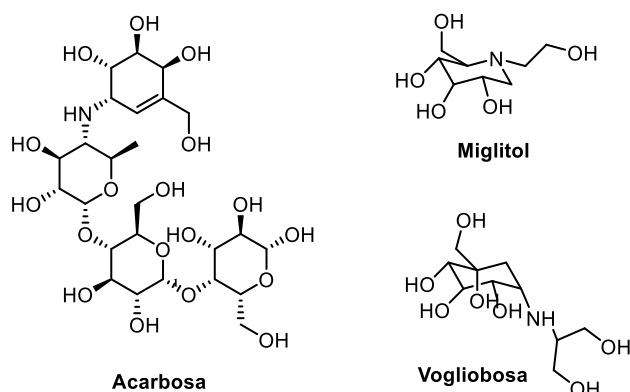


Figura 1. Ejemplo de fármacos empleados como inhibidores de la α -glucosidasa.

El indol es un heterociclo con nitrógeno que ocupa una posición central en la química orgánica y se considera una estructura "privilegiada" en la química medicinal (Horton y Bourne, 2003). El fragmento indol se encuentra en un gran número de compuestos activos asociados con el tratamiento de varias enfermedades tales como el cáncer (Sherer y Snape, 2015), VIH (Zhou et al., 2011) y la diabetes tipo 2 (Kuhn et al., 2006).

El anillo de indol también está presente en muchos productos naturales, estructuras que poseen una gran variedad de actividades biológicas y, por lo tanto, constituyen objetivos en la química orgánica sintética. Además, de manera particular, existen reportes que indican que algunos derivados de indol pueden ser inhibidores eficientes de la enzima alfa-glucosidasa M. (Taha et al., 2017) (Figura 2).

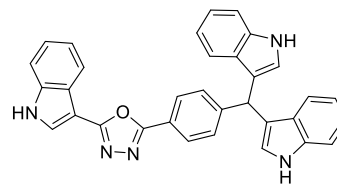


Figura 2. Ejemplo de derivados de indol con actividad inhibitoria de α -glucosidasa.

Por otro lado, los carbohidratos son biomoléculas esenciales para la vida, que en su forma más simple (monosacáridos) constituyen la fuente de energía principal de los organismos vivos. La mayoría de los carbohidratos se encuentran en forma de moléculas complejas como glicanos (oligosacáridos y polisacáridos) y gliconjugados (glicoproteínas y glicolípidos) (Tiwari et al., 2012). Entre todos los glicoconjugados conocidos, los triazolil-conjugados han adquirido relevancia como blancos sintéticos de interés biológico. Los triazolil glicoconjugados comprenden moléculas que poseen un fragmento triazol unido a una cadena principal de carbohidratos en la posición anomérica (es decir, glicosil triazoles) o en posiciones no anoméricas en los que estos fragmentos estructurales no están directamente conectados.

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de nuevos compuestos que puedan inhibir la actividad de la enzima α -glucosidasa es una estrategia terapéutica para el control de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes. En la actualidad, la síntesis de estos agentes terapéuticos de basa principalmente en el desarrollo de nuevos compuestos derivados de carbohidratos que emulen la actividad de la acarbosa. Es por lo anterior que en este trabajo nos proponemos preparar nuevas moléculas híbridas indol-carbohidrato unidas mediante un anillo de 1,2,3-triazol, las cuales probablemente muestren una potencial actividad como inhibidores de α -glucosidasa.

Metodología

Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se utilizó gel de sílice Merck (tipo 60, 0,063-0,200 mm) para la cromatografía en columna.

Todos los compuestos se caracterizaron mediante espectros de IR, realizados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27, mediante técnica ATR y todos los datos están expresados como números de onda (cm^{-1}). Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir.

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetro Bruker Avance DMX-500 (500 MHz) en cloroformo deuterado (CDCl_3) y los desplazamientos químicos se dan en ppm con TMS como referencia. Los experimentos de irradiación de microondas se realizaron usando un microondas CEM. La temperatura de reacción se controló mediante un sensor de infrarrojos en la pared exterior de la reacción.

Síntesis de N-propargil indol (1)

En un matraz de bola se disolvió el indol (1.00 g, 5.98 mmol) en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Posteriormente se añadió hidróxido de potasio (KOH) (0.671 g, 2 eq) y se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora. Posteriormente se añadió bromuro de propargilo (1.065 mL, 2 eq). Después de 72 h en agitación a temperatura ambiente se añadieron 30 mL de diclorometano (DCM) y se realizaron lavados con agua (3 x 20 mL) a la fase orgánica. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio (Na_2SO_4) anhidro y se eliminó el disolvente utilizando una bomba de vacío. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (98:2).

Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropilidene- α -D-glucofuranosa (4)

Se disolvió la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1 mL), la mezcla de reacción se llevó a 0°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido trifílico (1.4 mL, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se realizó extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , obteniendo un sólido naranja. Éste triflato intermediario se disolvió en DMF (25 mL) y se colocó en agitación a 0°C. Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN_3) (9.84 mmol) y se dejó durante 3 h bajo agitación a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropilidene- α -D-alofuranosa (9)

Parte A

Se colocaron la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (1g, 3.842 mmol) con TBAHS (0.260g, 7.68 mmol) y TEMPO (0.30g, 0.067 mmol) disueltos en 5 mL de una solución de CH_2Cl_2 /Cloralex 13% (1:1 v/v) y se calentó a 33°C por 10 minutos. Una vez consumida la materia prima, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El progreso de la reacción,

se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF). Al término de este tiempo, el crudo de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y secó con Na_2SO_4 anhidro y finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano: acetato de etilo, 2:1) obteniéndose un sólido blanco en un 90% de rendimiento correspondiente a la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa.

Parte B

Se disolvió la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1 mL), la mezcla de reacción se llevó a 0°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido trifílico (1.4 mL, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se realizó extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , obteniendo un sólido naranja. Éste triflato intermediario se disolvió en DMF (25 mL) y se colocó en agitación a 0°C. Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN_3) (9.84 mmol) y se dejó durante 3 h bajo agitación a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilazida (10)

Parte A

Se disolvió D-glucosa (1 g, 5.5 mmol, 1.0 equiv.) en piridina seca (10 mL) y se enfrió a 0°C. Posteriormente se añadió gota a gota anhídrido acético (10 mL) a 0°C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se vertió a una mezcla de agua helada que luego se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el crudo correspondiente a la glucosa pentaacetilada se utilizó directamente en el siguiente paso de la reacción.

Parte B

Se disolvió glucosa pentacilada (600 mg) en diclorometano (5 mL) y se adicionaron 5 mL de HBr en ácido acético gota a gota. Después de 2 horas, toda la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener el producto crudo que contiene tetra-O-acetil α -bromo glucosa. Esto fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

Parte C

A una solución de tetra-O-acetil α -bromo glucosa (200 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.) en DMF seco (5 mL), se añadió azida de sodio (30 mg) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sodio anhidro, sulfato y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el producto puro.

Síntesis del compuesto indol-triazol-glucosa (13)

En un tubo de microondas de vidrio de 10 mL se colocó el *N*-propargil indol **1** (50 mg, 0.2436 mmol), la azida **2a** (69.47 mg, 1 eq), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.4 eq) en 1.5 mL de solución EtOH - H₂O (3:1). La reacción se calentó con irradiación de microondas (MW) durante 80 min a 100°C. Posteriormente, el producto fue purificado a través de una recristalización simple con EtOH.

Sólido blanco (67%). Pf: 131-133°C. FT-IR/ATR ν_{max} cm⁻¹: 1736, 1458, 1368, 1213, 1029, 735. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (dq, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 2H), 5.16 (dd, *J* = 10.2, 9.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 10.2, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.8, 169.2, 168.8, 145.4, 128.8, 127.7, 122.0, 121.1, 120.3, 119.8, 109.4, 102.3, 85.8, 75.2, 72.5, 70.2, 67.7, 61.4, 42.0, 20.6, 20.5, 20.4, 20.0.

Síntesis del compuesto indol-triazol-glucofuranosa (14)

En un tubo de microondas de vidrio de 10 mL se colocó el *N*-propargil indol **1** (50 mg, 0.2436 mmol), la azida **2b** (69.47 mg, 1 eq), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.4 eq) en 1.5 mL de solución EtOH - H₂O (3:1). La reacción se calentó con irradiación de microondas (MW) durante 80 min a 100°C. Posteriormente, el producto fue purificado a través de una recristalización simple con EtOH.

Sólido blanco (50%). Pf: 150-152 °C. FT-IR/ATR ν_{max} cm⁻¹: 1297, 1463, 1354, 1246, 1239, 1045, 1011, 823, 772. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (dq, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 2H), 5.16 (dd, *J* = 10.2, 9.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* =

12.6, 2.2 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 10.2, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.0, 135.97, 128.83, 127.65, 122.37, 121.79, 121.03, 119.68, 113.66, 110.00, 109.46, 104.25, 102.06, 79.08, 78.14, 75.74, 66.27, 63.46, 42.14, 26.37, 26.28, 25.86, 24.80.

Síntesis del compuesto indol-triazol-alofuranosa (15)

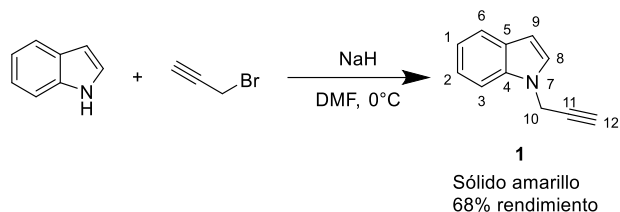
En un tubo de microondas de vidrio de 10 mL se colocó el *N*-propargil indol **1** (50 mg, 0.2436 mmol), la azida **2c** (90.9 mg, 1 eq), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.4 eq) en 1.5 mL de solución EtOH - H₂O (3:1). La reacción se llevó a cabo por microondas (MW) durante 80 min a 100°C. Posteriormente, se llevó a cabo una recristalización simple con EtOH.

Sólido blanco (54%). Pf: 154-156 °C. FT-IR/ATR ν_{max} cm⁻¹: 1281, 1459, 1378, 1250, 1234, 1063, 1018, 865, 772. H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.9 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.40 - 5.17 (m, 2H), 5.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 10.2, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.11, 140.08, 125.81, 123.90, 122.20, 119.38, 113.47, 109.84, 108.80, 104.19, 78.95, 77.97, 75.69, 66.10, 63.43, 38.91, 29.63, 26.12, 25.54, 24.67.

Resultados y discusión

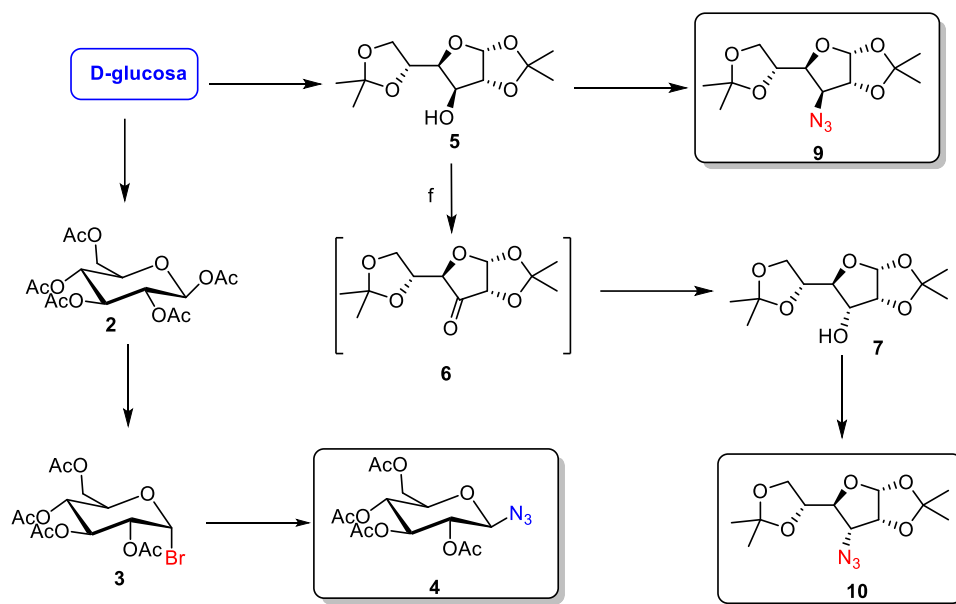
Síntesis de precursores

En primer lugar, se sintetizaron las materias primas requeridas para la síntesis de los híbridos indol-carbohidrato. Inicialmente nos enfocamos en la preparación del alquino necesario para efectuar las reacciones de cicloadición el cual se preparó mediante la *N*-propargilación del indol, adicionando una solución del indol en dimetilformamida (DMF) a una suspensión de hidruro de sodio (NaH) en el mismo disolvente a 0°C. Después de agitar por 30 min para asegurar la formación del correspondiente anión, se adicionó bromuro de propargilo a 0°C. Con esta estrategia fue posible obtener el *N*-propargil indol como un sólido amarillo en un 64 % de rendimiento y un punto de fusión de 126-128°C (Esquema 1). Es importante mencionar que estas condiciones de reacción permitieron obtener el producto en un mayor rendimiento que los procedimientos descritos previamente en la literatura en los cuales se emplean KOH como base y diclorometano (DCM) como disolvente a temperatura ambiente. La caracterización del *N*-propargil indol se realizó mediante RMN ¹H y RMN ¹³C.



Esquema 1. Síntesis del *N*-propargil indol.

Una vez preparado el alquino requerido para las reacciones de cicloadición, en la segunda parte de este proyecto se llevó a cabo la síntesis de tres glucosilazidas derivadas de carbohidratos: la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida, 3-desoxi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa y su diastereómero la 3-desoxi-3-azido-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de glicosil azidas a partir de D-Glucosa.

En primer lugar, la síntesis de la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida, se llevó a cabo en un proceso de tres pasos a partir de la D-glucosa que se hizo reaccionar con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio a 50 °C para formar la 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil 2. Este compuesto fue transformado posteriormente al bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosil 3 mediante el tratamiento de 2 con ácidobromhídrico en ácido acético glacial a 0 °C. Finalmente, la reacción de este compuesto bromado con azida de sodio en DMF a 80°C produce la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida 4 como un sólido blanco cristalino en un 83% de rendimiento.

Posteriormente, nos enfocamos en la síntesis de azidas derivadas de glucofuranosa 5 y alicofuranosa 7. Para este fin, fue necesario preparar en primera instancia la alicofuranosa, la cual fue sintetizada mediante una secuencia de dos pasos que implican una oxidación del alcohol de la glucofuranosa 5 con la subsecuente reducción estereoselectiva de la cetona intermediaria formada.

La glucofuranosa 5 se hace reaccionar con sulfato ácido de tetrabutilamonio (TBAHS) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperinidiloxi (TEMPO) en una solución de DCM e hipoclorito de sodio comercial al 5% (Cloralex), es posible oxidar el alcohol de la glucofuranosa a la respectiva cetona 6, que se obtiene como un aceite de color amarillo es cual es tratado inmediatamente con borohidruro de sodio en metanol para reducir de manera estereoselectiva el compuesto 6 y obtener la alicofuranosa 7 por la inversión del C-3. Este compuesto fue obtenido como un sólido blanco (pf=71-73°C) después de su purificación por cromatografía en columna. Con los carbohidratos en mano, el siguiente paso fue triflar el alcohol de los respectivos carbohidratos 5 y 7 empleando anhídrido trifluorometansulfónico en diclorometano a -10°C. Después de 30 minutos de reacción y con el posterior tratamiento de la reacción es posible obtener un aceite de color naranja el cual fue inmediatamente disuelto en DMF y la solución resultante se hizo reaccionar con 2 equivalentes de azida de sodio a 80°C durante toda la noche.

Al término de este tiempo y después de su purificación por cromatografía en columna es posible aislar las correspondientes azidas **9** y **10** en un 35 % y 81% de rendimiento, respectivamente. Es importante resaltar que la azida **9** (proveniente de la glucofuranosa) se obtiene en bajos rendimientos debido a que en la reacción, además de la azida esperada, se observa la formación del producto de eliminación del triflato intermediario que en algunos intentos, se obtuvo incluso en mayor cantidad que la respectiva azida.

Todas estas glicosilazidas fueron caracterizadas por las técnicas de IR y RMN de ^1H y ^{13}C y sus datos coinciden con aquellos reportados previamente en la literatura. En la Figura 2 se muestran los espectros de RMN de ^1H de estas glicosilazidas.

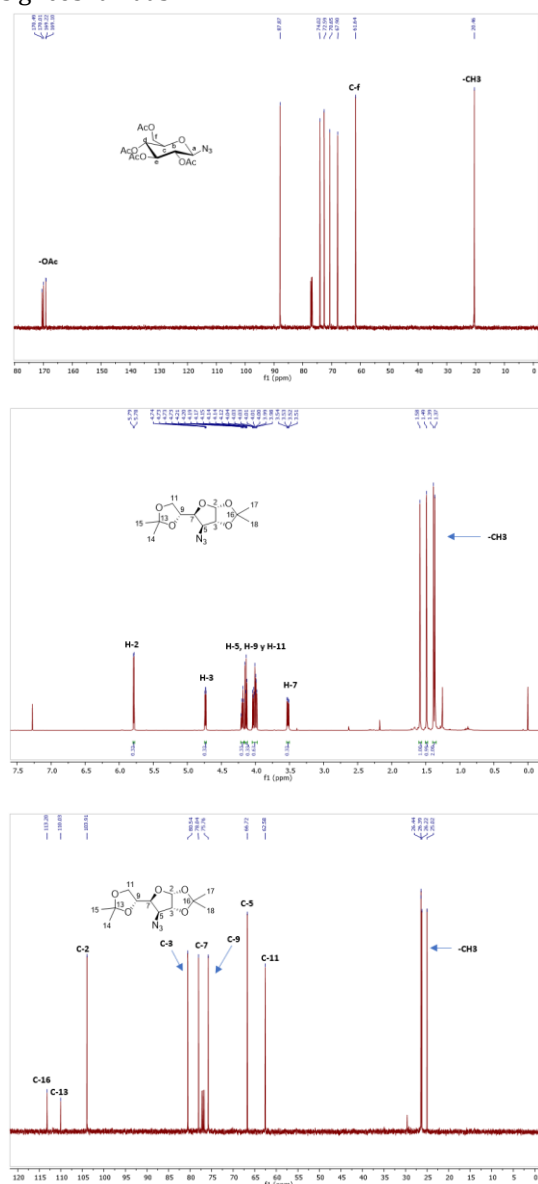


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H de los compuestos **4**, **9** y **10**.

Síntesis de híbridos indol-1,2,3-triazol-carbohidrato

Una vez que se han preparado las materias primas necesarias, en la siguiente parte de este proyecto se sintetizaron tres nuevos híbridos indol-triazol-carbohidrato mediante reacciones de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre. En primer lugar, se probó la reacción de cicloadición entre la 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil azida **5** y el *N*-propargil indol **1**. Las primeras condiciones de reacción probadas para sintetizar el correspondiente triazol fueron mediante el uso de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato de sodio en DCM como disolvente a temperatura ambiente (Tabla 1). Después de 24 horas de reacción se observa la formación del correspondiente triazol en bajos rendimientos y la recuperación de una gran cantidad de materia prima. Se cambió el disolvente por una mezcla 3:1 de EtOH/ H_2O y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 18 horas sin embargo, bajo estas nuevas condiciones tampoco es posible obtener el triazol en rendimientos óptimos y solo se obtiene un 33 % de rendimiento. En vista de estos resultados decidimos probar otro sistema catalítico empleando ahora CuI y diisopropiletilamina (DIPEA) (Tabla 3, entradas 4 y 5).

Tabla 1. Reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre.

Entrada	Catalizador	Otros	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	CuSO_4	Ascorbato de sodio	CH_2Cl_2	25 °C	24 hrs	23 %
2	CuSO_4	Ascorbato de sodio	EtOH/ H_2O	Reflujo	18 hrs	33 %
3	CuSO_4	Ascorbato de sodio	EtOH/ H_2O	100 °C (Microondas)	2 hrs	25 %
4	CuI	DIPEA	EtOH/ H_2O	Reflujo	18 hrs	47 %
5	CuI	DIPEA	EtOH/ H_2O	100 °C (Microondas)	2.5 hrs	67 %

Si la reacción se realiza con calentamiento a reflujo de la mezcla EtOH: H_2O se observa una mejora significativa en el rendimiento de la reacción por lo que posteriormente se probó la energía de microondas encontrando que si se calienta a 100°C durante 2.5 horas, la materia prima se consume totalmente y el triazol puede ser aislado después de su purificación en cromatografía en un 67% de rendimiento como un sólido blanco (pf = 150 – 152°C).

Este nuevo triazol fue caracterizado por RMN de ^1H y ^{13}C y los espectros se muestran en la Figura 3. La formación del anillo de 1,2,3-triazol se confirma mediante la señal simple que integra para un hidrógeno en 7.44 ppm que corresponde al anillo de triazol (H-5). La presencia del fragmento carbohidrato se ve claramente por las cuatro señales en la zona alifática que corresponde a los grupos $-\text{CH}_3$ de los acetatos de la glucosa acetilada, además el metileno de dicho carbohidrato se observa como una

señal múltiple en 5.34 ppm que integra para dos hidrógenos.

Por otro lado, la presencia del fragmento indol se hace evidente por la presencia de seis señales en la zona aromática además de una señal simple ancha que aparece en 5.44 ppm asignada al metileno que está unido al anillo de indol.

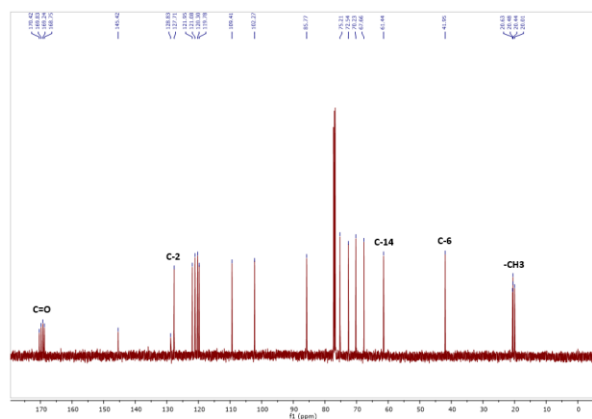
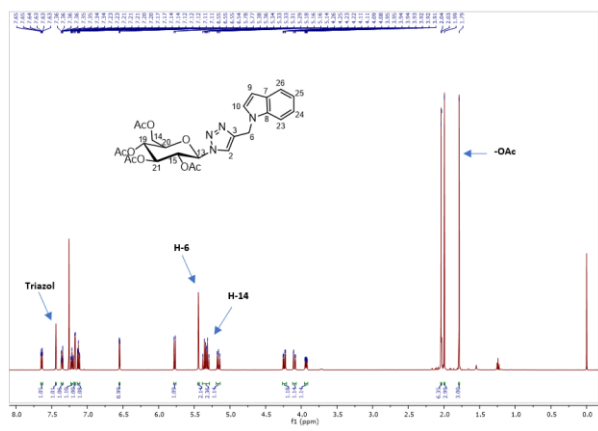


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H ^{13}C del compuesto **13**.

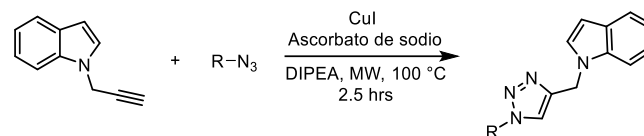
Una vez que se preparó este triazol, se extrapolaron las mismas condiciones para la síntesis de otros triazoles derivados de las azidas de la glucofuranosa y la alofuranosa.

En la tabla 2 se resumen los resultados obtenidos al respecto.

Es los tres casos fue posible obtener los correspondientes híbridos indol-triazol-carbohidrato como sólidos blancos después de su purificación por cromatografía en columna en rendimientos moderados que van del 50 al 67%.

Al igual que su análogo **13**, los compuestos **14** y **15** también fueron caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C y espectroscopía de infrarrojo (IR).

Tabla 1. Síntesis de triazolil-glicoconjugados con un fragmento triazol.



Entrada	Azida	Producto	Apariencia	Rendimiento y punto de fusión
1			Sólido blanco	67% (pf = 131-133)
2			Sólido blanco	50% (pf = 150-152)
3			Sólido blanco	54% (pf = 154-156)

Conclusiones

Se sintetizó el *N*-propargil indol en buenos rendimientos y se prepararon y caracterizaron tres glucosilazidas derivadas de glucosa, glucofuranosa y alofuranosa. Además, se desarrolló una metodología para la síntesis de tres novedosos híbridos indol-triazol-carbohidrato que involucra una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (I) donde se encontró que el sistema CuI/DIPEA en calentamiento con microondas a 100°C es el mejor sistema para la obtención de los 1,2,3-triazoles. Las nuevas moléculas híbridas fueron adecuadamente caracterizadas por RMN de ^1H y ^{13}C .

Referencias

- B. Kuhn, H. Hilpert, J. Benz A. Binggeli, U. Grether, R. Humm, H. P. Mörki, M. Meyer, P. Mohr. (2006). Structure-based design of indole propionic acids as novel PPARalpha/gamma co-agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16,4016-4020.
- D.A. Horton, G.T. Bourne, M.L.Smythe. (2003). The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem. Rev.*, 103,893-930
- Feinglos MN, Bethels A. (2001). Oral agent therapy in the treatment of diabetes. *Diabetes Care*; 22(S1): S44-S47.
- G. Zhou, D. Wu, B. Snyder, R. G. Ptak, H. Kaur, M. Gochin, (2011). Development of indole compounds as small molecule fusion inhibitors targeting HIV-1 glycoprotein-41. *J. Med. Chem.* 54,7220-7231.

M. Taha et al. (2017). Synthesis, α -glucosidase inhibitory activity and in silico study of tris-indole hybrid scaffold with oxadiazole ring: As potential leads for the management of type-II diabetes mellitus *Bioorganic Chemistry* 74, 30–40.

Mateos SCN y col. (2002). Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*;5(1-2):33-41.

Sherer C., Snape T.J., (2015). Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: exploring the scope of indole and carbazole derivatives: *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 552-560.

Tiwari, V.K., Mishra R.C., Sharma A., Tripathi R.P. (2012). Carbohydrate based potential chemotherapeutic agents: recent developments and their scope in future drug discovery. *Mini-Rev. Med. Chem.* 12, 1497–1519.